



بررسی اثرات سیلی مارین برسطح مارکرهای التهابی (CRP) و اکسیداتیو استرس (malondialdehyde) پلاسما و هموگلوبین در بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت درمان نگهدارنده با همودیالیز

Effects of Silymarin on inflammatory and oxidative stress markers(CRP and Malondialdehyde) and hemoglobin levels among end-stage-renal-disease patients on hemodialysis



علوم پزشکی
قزوین



منابع



اطلاعات
تفضیلی



مجری و
همکاران



صفحه نخست
سامانه

چاپ
صفحه

مجریان: پیام صبح بیداری ، آرش کردی

کلمات کلیدی: سیلی مارین، مارکرهای التهابی، نارسایی مزمن کلیه

اطلاعات کلی طرح	
کد طرح	۱۴۰۰۲۲۵۲
عنوان فارسی طرح	بررسی اثرات سیلی مارین برسطح مارکرهای التهابی (CRP) و اکسیداتیو استرس (malondialdehyde) پلاسما و هموگلوبین در بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت درمان نگهدارنده با همودیالیز
عنوان لاتین طرح	Effects of Silymarin on inflammatory and oxidative stress markers(CRP and Malondialdehyde) and hemoglobin levels among end-stage-renal-disease patients on hemodialysis
کلمات کلیدی	سیلی مارین، مارکرهای التهابی، نارسایی مزمن کلیه
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۳۶۰
ضرورت انجام تحقیق	میزان ناخوشی و مرگ ومیر ناشی از بیماری های قلبی عروقی در بیماران ESRD همودیالیزی همچنان بسیار بالاست. لذا با یافتن روش های درمانی کارآمدتر شاید بتوان از پیشروی و مرگ ومیر بیماری های قلبی عروقی در این بیماران جلوگیری نمود. از این حیث هدف مطالعه حاضر

ارزیابی اثر درمانی سیلیمارین در بیماران مبتلا به ESRD تحت همودیالیز نگهدارنده می باشد تا شاید با بررسی اثرات این دارو بتوان نسبت به درمان بیماران اقدام شود.

هدف کلی تعیین اثرات سیلی مارین بر سطح مارکرهای التهابی ((CRP و اکسیداتیو استرس (malondialdehyde) پلاسمای و هموگلوبین در بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت درمان نگهدارنده با همودیالیز

خلاصه روش کار این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور شده است که در بیماران ESRD تحت درمان نگهدارنده همودیالیز مراجعه کننده به مرکز دیالیز بیمارستانهای بوعلی سینا و ولایت انجام می شود.



اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
پیام صبح بیداری	مجری	اجراء طرح	رزیدنت تخصص	payam_sb@yahoo.com
آرش کردی	استاد راهنمای اول	استاد راهنما		
مرجان نصیری اصل	مشاور علمی		دکتر - PHD	marjannassiriaslm@gmail.com
حسین پیری	مشاور علمی		دکتر - PHD	hosseinpiry@gmail.com
نوید محمدی	مشاور آماری		فلوشیپ	nvmohammadi@qums.ac.ir



اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	<p>با وجود پیشرفتهای ایجاد شده در درمان ESRD که شامل دیالیز نیز می باشد و کاهش نسبی میزان مرگ و میر این بیماران در ۱۵ سال اخیر، میزان مرگ و میر این بیماران کماکان نسبت به جمعیت عادی بسیار بالاتر است. مهمترین علت مرگ و میر این بیماران، بیماریهای قلبی عروقی شناخته شده است. در بیماران ESRD تحت همودیالیز علاوه بر عوامل خطر آفرین کلاسیک قلبی عروقی شامل دیابت و هیپرتانسیون و دیس لیپیدمی و استعمال دخانیات، دو عامل اکسیداتیو استرس و التهاب نیز بعنوان ریسک فاکتور قلبی عروقی در نظر گرفته می شود. اثربخشی آنتی اکسیدانها جهت کاهش ریسک بیماریهای قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آن در بیماران ESRD تحت درمان نگهدارنده با دیالیز در کارآزمایی های بالینی متعددی بررسی شده است. سیلیمارین که عصاره و جزء فعال گیاهی به نام خار مریم می باشد و از حدود ۲۰۰۰ سال قبل بعنوان دارویی گیاهی کاربرد داشته است در سالهای اخیر به عنوان یک آنتی اکسیدان موثر در بیماریهای مرتبط با رادیکالهای آزاد مورد توجه قرار گرفته است. از این حیث هدف مطالعه حاضر ارزیابی اثر درمانی سیلیمارین در بیماران مبتلا به ESRD تحت همودیالیز نگهدارنده می باشد تا شاید با بررسی اثرات این دارو بتوان نسبت به درمان بیماران اقدام شود.</p>

پیشینه طرح روزبه و همکاران در سال ۲۰۱۱ مطالعه ای به چاپ رساندند که بر روی ۸۰ بیمار همودیالیزی انجام گرفت تا اثر سیلیمارین و ویتامین E را بر مارکرهای اکسیداتیو استرس و هموگلوبین بیماران بررسی کند. بیماران در چهار گروه ۲۰ نفره قرار گرفتند. گروه ۱ سه بار در روز و هر بار ۱۴۰ میلی گرم

سیلیمارین، گروه ۲ روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین E و گروه ۳ هم سیلیمارین و هم ویتامین E دریافت کردند. گروه ۴ هم گروه شاهد بود. متغیرهای MDA و RBC GPx و هموگلوبین قبل و بعد از مداخله، بعد از ۲۱ روز پیگیری، اندازه گیری شدند. بعد از درمان، کاهش معنی دار در سطح MDA در گروهی که ویتامین E و سیلی مارین را با هم دریافت کردند دیده شد. همچنین افزایش معنی دار RBC GPX که بازتابی از وضعیت آنتی اکسیدانی بدن می باشد و میانگین سطح هموگلوبین در هر سه گروهی که تحت درمان قرار گرفتند نسبت به گروه شاهد دیده شد.

فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	تعیین اثرات سیلی مارین برسطح مارکرهای التهابی ((CRP و اکسیداتیو استرس malondialdehyde) پلاσμα) و هموگلوبین در بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت درمان نگهدارنده با همودیالیز
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱. سطوح سرمی و میانگین CRP و MDA و هموگلوبین و آلبومین و فریتین و لیپیدها قبل از شروع درمان در دو گروه چقدر است؟ ۲. سطوح سرمی و میانگین CRP و MDA و هموگلوبین و آلبومین و فریتین و لیپیدها پس از ۶ ماه از شروع درمان در دو گروه چقدر است ؟ ۳. مقدار اریتروپویتین تجویز شده در هفته و میانگین آن قبل از شروع درمان در دو گروه چقدر است ؟ ۴. مقدار اریتروپویتین تجویز شده در هفته و میانگین آن پس از ۶ ماه از شروع درمان در دو گروه چقدر است ؟ ۵. سطوح سرمی و میانگین CRP و MDA و هموگلوبین و آلبومین و فریتین و لیپیدها پس از ۶ ماه از شروع درمان در دو گروه تفاوتی ندارد. ۶. مقدار اریتروپویتین تجویز شده در هفته و میانگین آن پس از ۶ ماه از شروع درمان در دو گروه تفاوتی ندارد. ۷. میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی عروقی پس از ۶ ماه از شروع درمان در دو گروه چقدر است ؟ ۸. میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی عروقی پس از ۶ ماه از شروع درمان در دو گروه تفاوتی ندارد.
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	سیلی مارین- مارکرهای التهابی- بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت درمان نگهدارنده با همودیالیز
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور شده است که در بیماران ESRD تحت درمان نگهدارنده همودیالیز مراجعه کننده به مرکز دیالیز بیمارستانهای بوعلی سینا و ولایت انجام می شود. معیارهای ورود عبارتند از: ۱. سن ۱۸ تا ۶۵ سال ۲. حداقل ۶ ماه تحت درمان نگهدارنده با همودیالیز معیارهای خروج از مطالعه عبارتند از: ۱. مصرف ویتامین E (حداقل روزی ۴۰۰ واحد) یا لووتیروکسین یا قرص ضد بارداری خوراکی ۲. سابقه ی حوادث قلبی عروقی در ۱۲ ماه اخیر ۳. وجود هرگونه عفونت فعال شامل هیپاتیت B و C ۴. نارسایی قلبی کلاس ۳ و ۴ NYHA در ابتدای ورود بیماران به آزمایشات زیر انجام می شود: - سطح لیپید ناشتا خون (MDA, CRP, Total Chol, TG, LDL, HDL) همچنین میزان FERRITIN, ALBUMIN, HEMOGLOBIN مصرف داروی اریتروپویتین بیمار هم ثبت خواهد شد. دسته بندی بیماران: بیمارانی که شرایط لازم را داشتند، پس از تکمیل فرم رضایت شخصی آگاهانه به کارآزمایی وارد می شوند. بیماران بر اساس رندومیزیشن با نرم افزار WinPepi به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم خواهند شد، گروه اول تحت درمان با سیلیمارین (۱۴۰ میلیگرم ۳ بار در روز) برای مدت ۶ ماه قرار میگیرند. گروه دوم به عنوان گروه شاهد دارونما دریافت خواهند

کرد. در روند درمانی و داروهای مورد استفاده قبلی بیمار در دو گروه تغییر دیگری داده نمیشود. در طی ۶ ماه پیگیری موارد زیر مورد توجه قرار میگیرد:

- آیا بیمار دارو را درست مصرف می کند؟ - بررسی عوارض دارویی در صورت بروز یا عدم تحمل دارو - بررسی از دست دادن نمونه و عدم تمایل فرد به ادامه درمان - بروز عارضه قلبی در بیماران دو گروه در ضمن در انتهای طرح پس از مصرف ۶ ماهه دارو آزمایشات تکرار می شود.

با وجود پیشرفتهای ایجاد شده در درمان ESRD که شامل دیالیز نیز می باشد و کاهش نسبی میزان مرگ و میر این بیماران در ۱۵ سال اخیر، میزان مرگ و میر این بیماران کماکان نسبت به جمعیت عادی بسیار بالاتر است. مهمترین علت مرگ و میر این بیماران، بیماریهای قلبی عروقی شناخته شده است. در بیماران ESRD تحت همودیالیز علاوه بر عوامل خطر آفرین کلاسیک قلبی عروقی شامل دیابت و هیپرتانسیون و دیس لیپیدی و استعمال دخانیات، دو عامل اکسیداتیو استرس و التهاب نیز بعنوان ریسک فاکتور قلبی عروقی در نظر گرفته می شود. اثربخشی آنتی اکسیدانها جهت کاهش ریسک بیماریهای قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آن در بیماران ESRD تحت درمان نگهدارنده با دیالیز در کارآزمایی های بالینی متعددی بررسی شده است. سلیمارین که عصاره و جزء فعال گیاهی به نام خار مریم می باشد و از حدود ۲۰۰۰ سال قبل بعنوان دارویی گیاهی کاربرد داشته است در سالهای اخیر به عنوان یک آنتی اکسیدان موثر در بیماریهای مرتبط با رادیکالهای آزاد مورد توجه قرار گرفته است. از این حیث هدف مطالعه حاضر ارزیابی اثر درمانی سلیمارین در بیماران مبتلا به ESRD تحت همودیالیز نگهدارنده می باشد تا شاید با بررسی اثرات این دارو بتوان نسبت به درمان بیماران اقدام شود.

دلایل ضرورت و توجیه انجام کار

سیلی مارین - مارکرهای التهابی - اکسیداتیو استرس - ارسایی مزمن کلیه تحت درمان نگهدارنده با همودیالیز

کلید واژه های فارسی بازنگری شده

فهرست منابع و مراجع علمی داخلی

فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

Allan J. Collins, Robert N. Foley, David T. ۱ Gilbertson, and Shu-Chen Chen. The State of Chronic Kidney Disease, ESRD, and Morbidity and Mortality in the First Year of Dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. ۲۰۰۹ Dec;۴ Suppl ۱:S۵-۱۱. doi: ۱۰.۲۲۱۵/CJN.۰۵۹۸۰۸۰۹. Review. ۲ Thomas B, Wulf S, Bikbov B et al. Maintenance Dialysis throughout the World in Years ۱۹۹۰ and ۲۰۱۰. J Am Soc Nephrol. ۲۰۱۵ Nov;۲۶(۱۱):۲۶۲۱-۳۳. doi: ۱۰.۱۶۸۱/ASN.۲۰۱۴۱۰۱۰۱۷. Epub ۲۰۱۵ Jul ۲۴ ۳ Beladi Mousavi S, Soleimani A, Beladi Mousavi M. Epidemiology of End-Stage Renal Disease in Iran: A Review Article. Saudi J Kidney Dis Transpl. ۲۰۱۴ May;۲۵(۳):۶۹۷-۷۰۲. ۴ Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance haemodialysis. Contrib Nephrol. ۱۹۹۸;۱۲۴:۱۶۶-۸۹; discussion ۱۹۰-۲۰۱. Review. ۵ Allan J. Collins, et al. ۲۰۱۵ USRDS Annual Data Report Volume ۲: ESRD in the United States. ۲۰۱۵ ۱۰۳. ۶ Kundhal K.. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. Nephron Clin Pract. ۲۰۰۵;۱۰۱(۲):C۴۷-۵۲. Epub ۲۰۰۵ Jun ۷ ۸ Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M: Epidemiology of cardiovascular disease in

chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* ۱۹۹۸ Nov;۳۲(۵ Suppl ۳):S۱۱۲-۹. Libetta C, Sepe V, Esposito P, Galli F, Dal Canton A. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clin Biochem.* ۲۰۱۱ Oct;۴۴(۱۴-۱۵):۱۱۸۹-۹۸. doi: ۱۰.۱۰۱۶/j.clinbiochem.۲۰۱۱.۰۶.۹۸۸. Epub ۲۰۱۱ Jul ۱۲. ۱۰ Loughrey CM, et al. Oxidative stress in haemodialysis. *Qjm.* ۱۹۹۴; QJM. ۱۹۹۴ Nov;۸۷(۱۱):۶۷۹-۸۳. ۱۱ Stenvinkel P, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* ۱۹۹۹ May;۵۵(۵):۱۸۹۹-۹۱۱. ۱۲ Steinberg D. Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. Summary of the proceedings of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation.* ۱۹۹۲ Jun;۸۵(۶):۲۳۳۷-۴۴. ۱۳ Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant.* ۲۰۰۲;۱۷ Suppl ۸:۳۳-۸; discussion ۴۰. ۱۴ Robert N. Foley, MB, Patrick S. Parfrey, MD, John D. Harnett, MB, Gloria M. Kent, RN, David C. Murray, MD, and Paul E. Barre, MD. The Impact of Anemia on Cardiomyopathy, Morbidity, and Mortality in End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis.* ۱۹۹۶ Jul;۲۸(۱):۵۳-۶۱. ۱۵ Margaritelis NV, Veskoukis AS, Paschalis V, Vrabas IS, Dipla K, Zafeiridis A, Kyparos A, Nikolaidis MG. Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review. *Biomarkers.* ۲۰۱۵ Mar;۲۰(۲):۹۷-۱۰۸. doi: ۱۰.۳۱۰۹/۱۳۵۴۷۵۰X.۲۰۱۴.۱۰۰۲۸۰۷. Epub ۲۰۱۵ Jan ۱۳. ۱۶ Czerska M, et al. Today's oxidative stress markers. *Med Pr.* ۲۰۱۵;۶۶(۳):۳۹۳-۴۰۵. doi: ۱۰.۱۳۰۷۵/mp.۵۸۹۳.۰۰۱۳۷. ۱۷ Rusu CC, Racasan S, Kacso IM, Moldovan D, Potra A, Patiu IM, Vladutiu D, Caprioara MG. Malondialdehyde can predict survival in hemodialysis patients. *Clujul Med.* ۲۰۱۶;۸۹(۲):۲۵۰-۶. doi: ۱۰.۱۵۳۸۶/cjmed-۵۳۷. Epub ۲۰۱۶ Apr ۱۵. ۱۸ Libby P. Harrison's principles of internal medicine. ۱۹th ed. ۲۰۱۵. ۲۹۱ e-۹. ۱۹ Jeff S. Coombes and Robert G. Fassett. Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review. *Kidney Int.* ۲۰۱۲ Feb;۸۱(۳):۲۳۳-۴۶. doi: ۱۰.۱۰۳۸/ki.۲۰۱۱.۳۴۱. Epub ۲۰۱۱ Oct ۵. ۲۰ Zahed N, Ghassami M, Nikbakht H. Effects of coenzyme Q۱۰ supplementation on C-reactive protein and homocysteine as the inflammatory markers in hemodialysis patients. a randomized clinical trial. *J Nephropathol.* ۲۰۱۶ Jan;۵(۱):۳۸-۴۳. doi: ۱۰.۱۵۱۷۱/jnp.۲۰۱۶.۰۷. Epub ۲۰۱۵ Nov ۷. ۲۱ Tamayo C, Diamond S. Review of Clinical Trials Evaluating Safety and Efficacy of Milk Thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.). *Integr Cancer Ther.* ۲۰۰۷

Jun;6(2):146-57. 22 Karimi Gh, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Mos M. "Silymarin", a Promising Pharmacological Agent for Treatment of Diseases. Iran J Basic Med Sci. 2011 Jul;14(4):308-17. 23 Peter F. Surai. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. Antioxidants (Basel). 2015 Mar 20;4(1):204-27. doi: 10.3390/antiox4010204. 24 Hasani-Ranjbar Sh Larijani B, Abdollahi M. A Systematic Review of the Potential Herbal Sources of Future Drugs Effective in Oxidant-Related Diseases. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009 Mar;8(1):2-10. 25 Javed S, Kohli K, r Ali M. Reassessing Bioavailability of Silymarin. Altern Med Rev. 2011 Sep;16(3):239-49. 26 Mashayekhi M. Renoprotective effect of silymarin on gentamicininduced Nephropathy. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2012 Aug ;6(29): 2241-2246 27 Mahmoud Rafieian-Kopaie, Hamid Nasri. Silymarin and diabetic nephropathy. J Renal Inj Prev. 2012 Jan 1;1(1):3-5. doi: 10.12861/jrip.2012.02. eCollection 2012. 28 Karimi G, Ramezani M, Tahoorian Z. Cisplatin nephrotoxicity and protection by milk thistle extract in rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2005 Sep;2(3):383-6. Epub 2005 Jul 26. 29 Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T, Voigt W, Gaedeke J, Schmoll HJ, Stolte H, Lentzen H. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity. Br J Cancer. 1996 Dec;74(12):2036-41. 30 Kaur G, Athar M, Alam MS. Dietary supplementation of silymarin protects against chemically induced nephrotoxicity, inflammation and renal tumor promotion response. Invest New Drugs. 2010 Oct;28(5):703-13. doi: 10.1007/s10637-009-9289-6. Epub 2009 Jul 10. 31 Nazemian F, Karimi GH, Moatamedi M, Charkazi S, Shamsara J, Moohammadpour AH. Effect of Silymarin administration on TNF- α serum concentration in peritoneal dialysis patients. Phytother Res. 2010 Nov;24(11):1654-7. doi: 10.1002/ptr.3175. 32 Roozbeh J, Shahriyari B, Akmal M, Vessal G, Pakfetrat M, Raees Jalali GA, Afshariani R, Hasheminasab M, Ghahramani N. Comparative Effects of Silymarin and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers, and Hemoglobin Levels among Patients on Hemodialysis. Ren Fail. 2011;33(2):118-23. doi: 10.3109/0886022X.2010.541579. 33 Modaresi A, Nafar M, Sahraei Z. Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. Iranian Journal of Kidney Diseases,

Iran J Kidney Dis. ۲۰۱۵ May;۹(۳):۱۶۵-۷۹. ۳۴
 Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F,
 Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T.
 Strong association between malnutrition,
 inflammation, and atherosclerosis in chronic
 .renal failure. Kidney Int. ۱۹۹۹ May;۵۵(۵):۱۸۹۹-۹۱۱

خلاصه نتیجه اجرای طرح	
<p>روزیه و همکاران در سال ۲۰۱۱ مطالعه ای به چاپ رساندند که بر روی ۸۰ بیمار همودیالیزی انجام گرفت تا اثر سیلیمارین و ویتامین E را بر مارکرهای اکسیداتیو استرس و هموگلوبین بیماران بررسی کند. بیماران در چهار گروه ۲۰ نفره قرار گرفتند. گروه ۱ سه بار در روز و هر بار ۱۴۰ میلی گرم سیلیمارین، گروه ۲ روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین E و گروه ۳ هم سیلیمارین و هم ویتامین E دریافت کردند. گروه ۴ هم شاهد بود. متغیرهای MDA و RBC GPx و هموگلوبین قبل و بعد از مداخله، بعد از ۲۱ روز پیگیری، اندازه گیری شدند. بعد از درمان، کاهش معنی دار در سطح MDA در گروهی که ویتامین E و سیلی مارین را با هم دریافت کردند دیده شد. همچنین افزایش معنی دار RBC GPX که بازتابی از وضعیت آنتی اکسیدانی بدن می باشد و میانگین سطح هموگلوبین در هر سه گروهی که تحت درمان قرار گرفتند نسبت به گروه شاهد دیده شد. Roozbeh J, Shahriyari B, Akmal M, Vessal G, Pakfetrat M, Raees Jalali GA, Afshariani R, Hasheminasab M, Ghahramani N. Comparative Effects of Silymarin and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers, and Hemoglobin Levels among Patients on Hemodialysis. Ren Fail. ۲۰۱۱;۳۳(۲):۱۱۸-۱۲۳. doi: ۱۰.۳۱۰۹/۰۸۸۶۰۲۲X.۲۰۱۰.۵۴۱۵۷۹</p>	<p>سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران</p>
<p>با توجه به این موضوع که اکسیداتیو استرس و التهاب و آنمی بعنوان عوامل خطرآفرین بیماری های قلبی عروقی در بیماران ESRD تحت درمان نگهدارنده با همودیالیز شناخته شده اند و سیلیمارین اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی دارد، شاید بتوان آنرا به عنوان دارویی برای کاهش مرگ و میر و ناخوشی این بیماران در نظر گرفت.</p>	<p>خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده</p>
WhatRequirementsAreMet	
ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
HomeAddress	
WorkPlace	
<p>برای محاسبه حجم نمونه از فرمول مقایسه دو میانگین بر اساس نرم افزار G*Power ۳.۱.۹.۲ و مقاله جمشید روزبه و همکاران استفاده شده. بر مبنای end point هموگلوبین در دو گروه سیلی مارین و کنترل، پارامتر ها عبارت اند از: Silymarin: ۱۲.۵۵ ± ۱۶۸ Control: ۱۰.۹۲ ± ۱۶۸ احتمال خطای نوع اول: ۵٪ احتمال خطای نوع دوم: ۵٪ حجم نمونه محاسبه شده: دو گروه ۳۱ نفره (مجموعاً ۶۲ نفر) تمامی بیماران ESRD تحت درمان نگهدارنده همودیالیز مراجعه کننده به مراکز دیالیز بیمارستانهای بوعلی سینا و ولایت در طی ۳ ماه متوالی به صورت نمونه گیری غیر تصادفی (در دسترس) از نظر امکان ورود به مطالعه بررسی میشوند. در صورتیکه پس از سه ماه حجم نمونه به حد کافی نرسید، مدت ورود به طرح از ۳ ماه متوالی بیشتر خواهد شد.</p>	<p>جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری</p>

در سالهای اخیر بیماری نارسایی کلیوی مرحله انتهایی (ESRD) افزایش شیوع چشمگیری داشته است؛ بطوریکه شیوع بیماران ESRD که تحت درمان نگهدارنده با دیالیز میباشند از سال ۱۹۸۹ تا ۲۰۰۷ حدود ۳ برابر شده است.^۱ شیوع بیماران ESRD تحت درمان نگهدارنده با دیالیز در سال ۲۰۱۰ در جهان ۲۸۴ در میلیون ذکر گردیده است.^۲ این در حالیست که در ایران هم شیوع در سالهای اخیر رشد قابل توجهی داشته و در سال ۲۰۰۷ به ۴۳۵٫۸ در میلیون رسیده است.^۳ با وجود پیشرفتهای ایجاد شده در درمان ESRD که شامل دیالیز نیز می باشد و کاهش نسبی میزان مرگ و میر این بیماران در ۱۵ سال اخیر، میزان مرگ و میر این بیماران کماکان نسبت به جمعیت عادی بسیار بالاتر است. مهمترین علت مرگ و میر این بیماران، بیماریهای قلبی عروقی شناخته شده است (بیش از ۵۰ درصد علل).^۴ لازم به ذکر است که در این بیماران احتمال مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی عروقی ۲۰ برابر جمعیت عادی است و مرگ و میر سالیانه این بیماران ۲۰-۲۳ درصد می باشد و به همین دلیل میزان بقای ۵ ساله این بیماران حتی نسبت به کانسر کولون و پروستات و پستان هم کمتر است. بعلاوه بیش از یک سوم بستری های این بیماران به دلیل مشکلات قلبی عروقی است.^۵ در بیماران ESRD تحت همودیالیز علاوه بر عوامل خطرآفرین کلاسیک قلبی عروقی شامل دیابت و هیپرتانسیون و دیس لیپیدمی و استعمال دخانیات، دو عامل اکسیداتیو استرس و التهاب نیز بعنوان ریسک فاکتور قلبی عروقی در نظر گرفته می شود.^۸ و این دو عامل بطور بارزی در این بیماران افزایش می یابد و سبب افزایش مرگ و میر آنها میگردد.^۹ در بیماران دیالیزی التهاب و تولید بیش از حد رادیکالهای آزاد و همچنین کمبود آنتی اکسیدانهایی نظیر ویتامین E و فلاونوئیدها و گلوکاتین پراکسیداز سبب افزایش اکسیداتیو استرس میگردد.^{۱۰} در ضمن همودیالیز خود باعث از دست دادن آنتی اکسیدانها و فعال شدن سیستم ایمنی و بدنبال آن پاسخ التهابی حاد و افزایش اکسیداتیو استرس می گردد. اثر سینرژسم التهاب و اکسیداتیو استرس همراه با سوء تغذیه در پاتوژنز آترواسکلروز دخیل می باشند.^{۱۱} بنا بر تحقیقات انجام شده مهار سیکل معیوب سوء تغذیه و التهاب و آترواسکلروز در بقای این بیماران میتواند موثر باشد.^{۱۲} علاوه بر این اتساع بطن چپ قلب و هیپرتروفی جبرانی متعاقب آن عامل مهم دیگری در مورتالیتی و موربیدیتی بیماران دیالیزی می باشد و آئمی ناشی از التهاب و بیماری مزمن به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل عمده برای ایجاد این عوارض در بیماران ESRD شناخته شده است. آئمی با کاهش تعداد اریتروسیتها و در نتیجه کاهش ویسکوزیتی پلاسما سبب کاهش مقاومت عروق محیطی و افزایش بازگشت وریدی به قلب می گردد. از طرف دیگر با کاهش هموگلوبین، اکسیژن رسانی بافتی مختل شده که خود سبب افزایش فعالیت سمپاتیک و در نتیجه افزایش تعداد ضربان قلب می شود. با این مکانیسم ها برون ده قلبی زیاد می شود. با افزایش برون ده قلبی، فشار دیواره بطن چپ زیاد شده منجر به هیپرتروفی بطنی می شود. برون ده قلبی بالا خود سبب افزایش فشار شریانی و نتیجتا هیپرتروفی شریانی و آرترواسکلروز می گردد این اثرات مرگ آفرین آئمی با تصحیح آن با اریتروپویتین تا حدودی برگشت پذیر است.^{۱۶} جهت بررسی اکسیداتیو استرس از بیومارکرهای گوناگونی استفاده شده است. در تحقیقات مختلف نشان داده شده است افزایش سطح بیومارکر malondialdehyde (MDA) پلاسما منعکس کننده افزایش اکسیداتیو استرس در سطح بافتهای کلیه و قلب و سیستم اسکلتی بوده است.^{۵۱} بعنوان یک مارکر اکسیداتیو استرس برای سالها در مطالعات گوناگون مورد استفاده قرار گرفته است.^{۶۱} همچنین این مارکر در پیگیری طولانی مدت بیماران همودیالیزی بعنوان معیاری جهت پیش گویی میزان بقا بخصوص مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی عروقی بسیار ارزشمند بوده است.^{۷۱} افزایش پراکسیداسیون لیپیدها در بیماران ESRD بطور خطی با سطح پلاسمایی MDA و CRP مرتبط است.^{۳۳} افزایش CRP با افزایش پلاکهای

کاروتید در این بیماران ارتباط داشته³⁴ و اندکس ارزشمندی جهت ارزیابی فعالیت التهابی بیماران ESRD می باشد³¹. CRP بعنوان معیاری در امتیازبندی فرامینگهام جهت ارزیابی ریسک حوادث قلبی عروقی و پیشگویی ریسک سکته قلبی مورد استفاده قرار میگیرد⁸¹. اثربخشی آنتی اکسیدانها جهت کاهش ریسک بیماریهای قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آن در بیماران ESRD تحت درمان نگهدارنده با دیالیز در کارآزمایی های بالینی متعددی بررسی شده است. در مرور سیستماتیک مقالاتی که کومیس و همکارانش بر روی ۵۳ مطالعه انجام داده اند، در ۳۷ مطالعه آنتی اکسیدانها جهت کاهش بیومارکهای اکسیداتیو استرس موثر نشان داده شده است. در این مرور، آلفا توکوفرول در ۲۰ مطالعه از ۲۵ مطالعه در کاهش اکسیداتیو استرس در بیماران همودیالیزی موثر بوده است (با دوز میانگین ۵۰۰ واحد روزانه). ویتامین C در مقایسه با آلفا توکوفرول در مطالعات کمتری موثر بوده است. ان-استیل-سیستئین در هر ۴ مطالعه ی انجام شده سبب کاهش اکسیداتیو استرس شده است. آنتی اکسیدانهای دیگر مانند سلنیوم و کوکبوتن هم در چند مطالعه اثربخش بوده اند⁹¹. در مطالعه ای که زاهد و همکاران انجام داده اند، کوکبوتن سبب کاهش معنی دار CRP شده است و می تواند در برابر عوارض قلبی عروقی در بیماران همودیالیزی اثر محافظتی داشته باشد⁹². سیلیمارین که عصاره و جزء فعال گیاهی به نام خار مریم می باشد و از حدود ۲۰۰۰ سال قبل بعنوان دارویی گیاهی کاربرد داشته است¹² در سالهای اخیر به عنوان یک آنتی اکسیدان موثر در بیماریهای مرتبط با رادیکالهای آزاد مورد توجه قرار گرفته است²⁴. سیلیمارین عمدتاً شامل اجزای سیلیبین A، سیلیبین B، ایزوسیلیبین A، ایزوسیلیبین B، Flavonolignanهایی مانند سیلیکریستین، نتوسیلیهرمین و سیلیدیانین میباشد. مکانیسمهای احتمالی اثرات آنتی اکسیدان سیلی مارین شامل موارد زیر است: ۱- از بین بردن مستقیم رادیکالهای آزاد و اثر شیلاتوری بر آهن و مس. ۲- پیشگیری از تشکیل رادیکالهای آزاد از طریق مهار آنزیمهای تولید کننده رده های واکنشی اکسیژن (REACTIVE OXYGEN SPECIES, ROS) و حفظ عملکرد میتوکندری در شرایط استرس. ۳- حفظ تعادل اکسیداسیون داخل سلولی با فعال سازی آنزیمهای آنتی اکسیدان و آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی عمدتاً از طریق فعالیت Nrf2 (پروتئینی که سبب تنظیم فعالیت پروتئین های آنتی اکسیدان می گردد). ۴- کاهش پاسخ التهابی از طریق مهار مسیر NF-Kb برای نسخه برداری DNA و تولید سیتوکین ها ۵- فعال سازی ویتازن های مسئول سنتز مولکول های محافظتی شامل (HSPs) HEAT SHOCK PROTEINS و THIOREDOXIN و ۶ SIRTUINS- کاهش $\text{TNF}\alpha$ و افزایش اریترپوئیتز در مغز استخوان و اثر محافظتی در برابر لیز اریتروسیتها ۷- افزایش سنتز DNA و RNA جهت رژنراسیون سلولها بدلیل داشتن ساختار شبه استروئیدی^{22, 23}. اثرات مفید سیلیمارین در بیماری های ارگانهایی مانند پروستات، ریه ها، CNS، کلیه ها، پانکراس و پوست و پیشگیری و درمان سرطان ها نشان داده شده است²². برای نشان دادن اثرات محافظتی و مفید سیلیمارین در کلیه می توان به مطالعات زیر اشاره کرد: مشایخی و همکاران در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۲ به چاپ رسید، نشان دادند سیلیمارین در برابر نفروتوکسیستی ناشی از جنتامایسین برای کلیه اثر محافظتی دارد²⁶. در مقاله مروری رافعیان و نصری در سال ۲۰۱۱ نشان داده شده است که اضافه کردن سیلیمارین به متفورمین و مهارکننده سیستم رنین آنژیوتانسین یا بلوکر رسپتور آنژیوتانسین در بیماران دیابتی ممکن است سبب اثر محافظتی بیشتری جهت جلوگیری از پیشرفت نفروپاتی دیابتی در این بیماران داشته باشد²⁷. در دو مطالعه دیگر سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین و ایفوسفامید بدون کاهش اثرات ضد توموری این داروها با تجویز سیلیمارین قابل کاهش بوده است^{28, 29}. در مدل های حیوانی Ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA) از طریق لیپید پراکسیداسیون و اکسیداتیو استرس سبب القای نفروتوکسیسیتی و کانسر

کلیه شده است. سیلیمارین با اثرات آنتی اکسیدانی خود در کاهش این عوارض در مدل‌های حیوانی اثر محافظتی داشته است³⁰. در مطالعه‌ی ناظمیان و همکاران که ۲۰۱۰ چاپ شده است تجویز روزانه ۲۱۰ میلی گرم سیلیمارین برای ۸ هفته در بیماران ESRD که دیالیز صفاقی می‌شدند سبب مهار اثرات پیش التهابی سیتوکین‌ها بخصوص TNFα شده است. با مهار این اثرات، غلظت هموگلوبین ۴۰ درصد بیماران پس از دوره ۸ هفته‌ای درمان افزایش یافته است که می‌تواند نشان دهنده‌ی این باشد که سیلیمارین جهت درمان آنمی ناشی از التهاب بیماران تحت دیالیز صفاقی می‌تواند کاربرد داشته باشد³¹. روزبه و همکاران در سال ۲۰۱۱ مطالعه‌ای به چاپ رساندند که بر روی ۸۰ بیمار همودیالیزی انجام گرفت تا اثر سیلیمارین و ویتامین E را بر مارکرهای اکسیداتیو استرس و هموگلوبین بیماران بررسی کند. بیماران در چهار گروه ۲۰ نفره قرار گرفتند. گروه ۱ سه بار در روز و هر بار ۱۴۰ میلی گرم سیلیمارین، گروه ۲ روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین E و گروه ۳ هم سیلیمارین و هم ویتامین E دریافت کردند. گروه ۴ هم گروه شاهد بود. متغیرهای MDA و RBC GPx و هموگلوبین قبل و بعد از مداخله، بعد از ۲۱ روز پیگیری، اندازه گیری شدند. بعد از درمان، کاهشی معنی دار در سطح MDA در گروهی که ویتامین E و سیلی مارین را با هم دریافت کردند دیده شد. همچنین افزایش معنی دار RBC GPX که بازتابی از وضعیت آنتی اکسیدانی بدن می باشد و میانگین سطح هموگلوبین در هر سه گروهی که تحت درمان قرار گرفتند نسبت به گروه شاهد دیده شد³². بر اساس مطالعات داروشناسی سیلیمارین در دوزهای درمانی ایمن و بدون سمیت مهمی بوده و عوارض جانبی خفیف و نادری بصورت سردرد و گاستروانتریت و عوارض خفیف آلرژیک داشته است و مصرف سیلی مارین در انسان تا ۴۱ ماه بی خطر گزارش شده است. در مدل های حیوانی سیلیمارین تا ۵۰۰۰ میلیگرم در روز غیر سمی بوده است^{22,23}. تمام کارآزمایی های بالینی انجام شده با آن ایمن بودن آن تا دوز ۱۵۰۰ میلیگرم روزانه را در انسان نشان داده است²⁵. با توجه به مطالب فوق الذکر و همچنین در نظر داشتن این نکته که میزان ناخوشی و مرگ ومیر ناشی از بیماری های قلبی عروقی در بیماران ESRD همودیالیزی همچنان بسیار بالاست. لذا با یافتن روش های درمانی کارآمدتر شاید بتوان از پیشروی و مرگ ومیر بیماری های قلبی عروقی در این بیماران جلوگیری نمود. از این حیث هدف مطالعه حاضر ارزیابی اثر درمانی سیلیمارین در بیماران مبتلا به ESRD تحت همودیالیز نگهدارنده می باشد تا شاید با بررسی اثرات این دارو بتوان نسبت به درمان بیماران اقدام شود.



منابع

- 1- Allan J. Collins, Robert N. Foley, David T. Gilbertson, and Shu- Chen Chen. The State of Chronic Kidney Disease, ESRD, and Morbidity and Mortality in the First Year of Dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 .Dec;4 Suppl 1:S5-11. doi: 10.2215/CJN.05980809. Review
- 2- Thomas B, Wulf S, Bikbov B et al. Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010. J Am Soc Nephrol. 2015 Nov;26(11):2621-33. doi: 10.1681/ASN.2014101017. Epub 2015 Jul 24
- 3- Beladi Mousavi S, Soleimani A, Beladi Mousavi M. Epidemiology of End-Stage Renal Disease in Iran: A Review Article. Saudi J Kidney Dis .Transpl. 2014 May;25(3):697-702

- Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance haemodialysis. *Contrib Nephrol.* 1998;124:166-89; discussion 190-201. Review 4
- Allan J. Collins, et al. 2015 USRDS Annual Data Report Volume 2: ESRD in the United States. 2015 103 5
- Kundhal K.. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(2):c47-52. Epub 2005 Jun 7 6
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9 8
- Libetta C, Sepe V, Esposito P, Galli F, Dal Canton A. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clin Biochem.* 2011 Oct;44(14-15):1189-98. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.06.988. Epub 2011 Jul 12 9
- Loughrey CM, et al. Oxidative stress in haemodialysis. *Qjm.* 1994; QJM. 1994 Nov;87(11):679-83 10
- Stenvinkel P, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999 May;55(5):1899-911 11
- Steinberg D. Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. Summary of the proceedings of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation.* 1992 Jun;85(6):2337-44 12
- Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 8:33-8; discussion 40 13
- Robert N. Foley, MB, Patrick S. Parfrey, MD, John D. Harnett, MB, Gloria M. Kent, RN 14
David C. Murray, MD, and Paul E. Barre, MD. The Impact of Anemia on Cardiomyopathy, Morbidity, and Mortality in End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis.* 1996 Jul;28(1):53-61
- Margaritelis NV, Veskoukis AS, Paschalis V, Vrabas IS, Dipla K, Zafeiridis A, Kyparos A, Nikolaidis MG. Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review. *Biomarkers.* 2015 Mar;20(2):97-108. doi: 10.3109/1354750X.2014.1002807. Epub 2015 Jan 13 15
- Czerska M, et al. Today's oxidative stress markers. *Med Pr.* 2015;66(3):393-405. doi: 10.13075/mp.5893.00137 16
- Rusu CC, Racasan S, Kacso IM, Moldovan D, Potra A, Patiu IM, Vladutiu D, Caprioara MG. Malondialdehyde can predict survival in hemodialysis patients 17

Clujul Med. 2016;89(2):250-6. doi: 10.15386/cjmed-537. Epub 2016 Apr 15

Libby P. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. 2015. 291 18
.e-9

Jeff S. Coombes and Robert G. Fassett. Antioxidant therapy in 19
:hemodialysis patients

a systematic review. Kidney Int. 2012 Feb;81(3):233-46. doi:
.10.1038/ki.2011.341. Epub 2011 Oct 5

Zahed N, Ghassami M, Nikbakht H. Effects of coenzyme Q10 20
supplementation on C-reactive protein and homocysteine as the
inflammatory markers in hemodialysis patients. a randomized clinical trial.
J Nephropathol. 2016 Jan;5(1):38-43. doi: 10.15171/jnp.2016.07. Epub
. 2015 Nov 7

Tamayo C, Diamond S. Review of Clinical Trials Evaluating Safety and 21
Efficacy of Milk Thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.). Integr Cancer
.Ther. 2007 Jun;6(2):146-57

Karimi Gh, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Mos M. "Silymarin", 22
a Promising Pharmacological Agent for Treatment of Diseases. Iran J
.Basic Med Sci. 2011 Jul;14(4):308-17

Peter F. Surai. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the 23
Current Evidence and Perspectives. Antioxidants (Basel). 2015 Mar
.20;4(1):204-47. doi: 10.3390/antiox4010204

Hasani-Ranjbar Sh Larijani B ,Abdollahi M. A Systematic Review of 24
the Potential Herbal Sources of Future Drugs Effective in Oxidant-Related
.Diseases. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009 Mar;8(1):2-10

.Javed S, Kohli K, r Ali M. Reassessing Bioavailability of Silymarin 25
.Altern Med Rev. 2011 Sep;16(3):239-49

Mashayekhi M. Renoprotective effect of silymarin on 26
gentamicininduced
Nephropathy. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2012 Aug
;6(29): 2241-2246

Mahmoud Rafeian-Kopaie, Hamid Nasri. Silymarin and diabetic 27
.nephropathy
J Renal Inj Prev. 2012 Jan 1;1(1):3-5. doi: 10.12861/jrip.2012.02.
.eCollection 2012

Karimi G, Ramezani M, Tahoonian Z. Cisplatin nephrotoxicity and 28
protection by milk thistle extract in rats. Evid Based Complement Alternat
.Med. 2005 Sep;2(3):383-6. Epub 2005 Jul 26

Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T, Voigt W, Gaedeke J, Schmoll HJ, 29
Stolte H, Lentzen H. Silibinin protects against cisplatin-induced
nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour
activity. Br J Cancer. 1996 Dec;74(12):2036-41

Kaur G, Athar M, Alam MS. Dietary supplementation of silymarin 30
protects against chemically induced nephrotoxicity, inflammation and renal
tumor promotion response. Invest New Drugs. 2010 Oct;28(5):703-13.
.doi: 10.1007/s10637-009-9289-6. Epub 2009 Jul 10

Nazemian F, Karimi GH, Moatamedi M, Charkazi S, Shamsara J, 31
Moohammadpour AH. Effect of Silymarin administration on TNF- γ serum
concentration in peritoneal dialysis patients
.Phytother Res. 2010 Nov;24(11):1654-7. doi: 10.1002/ptr.3175

Roosbeh J, Shahriyari B, Akmal M, Vessal G, Pakfetrat M, Raees 32
Jalali GA, Afshariani R, Hasheminasab M, Ghahramani N. Comparative
Effects of Silymarin and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress
Markers, and Hemoglobin Levels among Patients on Hemodialysis. Ren
Fail. 2011;33(2):118-23. doi: 10.3109/0886022X.2010.541579

Modaresi A, Nafar M, Sahraei Z. Oxidative Stress in Chronic Kidney 33
Disease. Iranian Journal of Kidney Diseases, Iran J Kidney Dis. 2015
May;9(3):165-79

Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, 34
Berglund L, Jogestrand T
Strong association between malnutrition, inflammation, and
atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int. 1999 May;55(5):1899-
.911
